

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 9/72, 9/14, 47/38		A1	(11) 国際公開番号 WO 93/25198
			(43) 国際公開日 1993年12月23日 (23.12.1993)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 PCT/JP93/00786 1993年6月11日 (11. 06. 93)		JP	(74) 代理人 弁理士 宇井正一, 外 (UI, Shoichi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)
(30) 優先権データ 特願平4/153538 1992年6月12日 (12. 06. 92) 特願平4/215133 1992年8月12日 (12. 08. 92)		JP	(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6-7 Osaka, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 左近聖之 (SAKON, Kiyoyuki) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平3-2-5 ハイツ小浜101 Tokyo, (JP) 阪上正裕 (SAKAGAMI, Masahiro) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平4-1-7 メゾンボナル203 Tokyo, (JP) 牧野悠治 (MAKINO, Yuji) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平3-18-4 帝人多摩アパート243 Tokyo, (JP) 鈴木嘉樹 (SUZUKI, Yoshiki) [JP/JP] 〒191 東京都日野市疊田4-46-36 Tokyo, (JP) 小林英樹 (KOBAYASHI, Hideki) [JP/JP] 〒191 東京都日野市平山3-2-11-201 Tokyo, (JP)			

(54) Title : ULTRAFINE POWDER FOR INHALATION AND PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称 吸入用超微粒子粉体及びその製造法

(57) Abstract

An ultrafine powder for inhalation to be transferred mainly to the lower airway, which comprises a drug and hydroxypropylcellulose and/or hydroxypropylmethylcellulose and wherein the particles having diameters in the range of 0.5-10 µm account for 80 wt.% or above.

(57) 要約

ヒドロキシプロピルセルロース及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースと薬物とを含んでなる80重量%以上が 0.5~10 μm の範囲の粒子径を有する主に下気道へ送達される吸入用超微粒子粉体及びその製造法。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	CS チェコスロヴァキア	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュージーランド
AU オーストラリア	CZ チェコ共和国	KR 大韓民国	PL ポーランド
BB バルバードス	DE ドイツ	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BE ベルギー	DK デンマーク	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BF ブルキナ・ファソ	FI フィンランド	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BG ブルガリア	ES スペイン	LU ルクセンブルグ	SD スーダン
BJ ベナン	FR フランス	MC モナコ	SE スウェーデン
BR ブラジル	GA ガボン	MG マダガスカル	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GB イギリス	ML マリ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MN モンゴル	SU ソヴィエト連邦
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	MR モーリタニア	TD チャード
CG コンゴー	HU ハンガリー	MW マラウイ	TG トーゴ
CH スイス	IE アイルランド	NE ニジェール	UA ウクライナ
CI コート・ジボアール	IT イタリー	NL オランダ	US 米国
CM カメルーン	JP 日本	NO ノルウェー	VN ベトナム

明細書

吸入用超微粒子粉体及びその製造法

技術分野

本発明は吸入用超微粒子粉体及びその製造法に関する。更に詳しくは本発明は特定のセルロース低級アルキルエーテル類と薬物とを含んでなる粉体であって、該粉体の80重量%以上が $0.5\sim10\mu m$ の範囲の粒子径を有する吸入用超微粒子粉体、その製造法、及びそれを含んでなる吸入用粉末製剤に関する。

背景技術

吸入剤とは、口腔あるいは鼻腔から、気管、気管支、肺胞などの主に下気道へ薬物を投与することを目的とした製剤である。ここでいう下気道とは気道の内、気管、気管支、細気管支、肺胞等と定義される。

吸入剤は、喘息、気管支炎、肺気腫等の胸部疾患に対する局所投与製剤として、薬物の標的化、それに基づく副作用の軽減、速効性の発現等が期待されることから既に実用例も多い。また、最近生理活性ペプチド類、蛋白類等を肺胞から血流へ移行させる全身投与法としても注目を集めている (V.H.L. Lee, 「Peptide and Protein Drug Delivery」 Marcel Dekker社刊、1991年P. 1~56)。さらに抗原の吸入による局所免疫の誘起を意図したインフルエンザワクチンのような吸入ワクチン製剤も試みられている。

このような吸入剤を気道内に沈着する粒子の状態で分類すると、(1) 液滴として沈着する液剤と、(2) 粉末として沈着するエアロゾル剤、あるいは粉末剤に大きく二分される。液剤は通常薬物の

水溶液であり、ネブライザーにより霧化されて微小の液滴となって気道内に投与され、液滴の形で気道内に沈着する。一方、エアロゾル剤では薬物が通常フロン（フッ化水素）中に分散・溶解された形で加圧容器内に充填されており、投与時に該加圧容器から開放されるとフロンは徐々に気化し、分散、溶解していた薬物が次第に微粒子粉末となって最後に気道内に微粒子粉末として沈着する。また、粉末剤は薬物を含有する微粒子粉末が硬カプセル等の容器に粉末として充填されており、通常患者は自分の吸気により適当な投与器から該容器内の微粒子粉末を粉末ミストとして吸入し、この微粒子粉末自体が気道内に沈着する。

次に、吸入剤に望まれる性質を薬効面と物理化学的側面とに分けて列挙すると下記の通りである。

先ず薬効面では、第一に気道が複雑で狭い構造を有するために、気道内の標的部位に効率よく到達・沈着する必要がある。薬物が標的部位、例えば気管、気管支、細気管支、肺胞等にまで到達・沈着するためには、粒子の大きさ、粒子の密度、形、電荷等の粒子の性質、ミストの濃度、粒度分布、呼吸パターン等の多くの要因が関与する（例えば、前掲V.H.L. Lee, 「Peptide and Protein Drug Delivery」 Marcel Dekker社刊、1991年P.10を参照）。しかし、それの中でも最も重要な因子は粒子の大きさである。粒径と到達部位との関係は研究者により報告されたものが異なるため、絶対的ではないが一例をあげると、通常約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以上の粒子は口腔、鼻腔内に捕捉されて沈着してしまい、気管、気管支に到達・沈着させるためには $5\sim15\text{ }\mu\text{m}$ 付近、細気管支に到達・沈着させるためには $2\sim5\text{ }\mu\text{m}$ 付近、また、肺胞に到達・沈着させるためには $0.3\sim2\text{ }\mu\text{m}$ 付近の粒子が必要とされている（「医用エアゾール研究会」報告）。

その他の報告を統合すると、気管より奥、すなわち下気道に効率

よく薬物を到達・沈着させるためには粒径はおおよそ 0.5~10 μm の範囲内にあることが望ましいと結論できよう。

第二に、気管、気管支等の気道の表面は粘膜に覆われており非常に敏感な器官であるため製剤は刺激性が少いものでなければならぬ。粘膜に傷害を与える可能性のある添加物や残留溶媒は可能な限り避けねばならない。

第三に、気道内標的部位で作用を発現するのに十分な時間貯留することが望ましい。気道内の表皮にはせん毛があり、せん毛は吸入された異物を食道へ排除すべく運動している。従って薬効を発揮するためにはすぐにせん毛運動で排除されず、沈着部位に貯留することが望ましい。また貯留している間に薬物を持続的に放出することも薬物によってはさらにその効果を高めることになる。

例えば喘息治療の場合、頻回投与の必要のあるクロモグリク酸 2 ナトリウムや安全性の面でなるべく用量を減らせたいステロイド剤などは、持続性製剤により投与回数や用量の低減が図られ有用性が高くなる。また生理活性ペプチド・タンパクの投与時も、粘膜付着性あるいは滞留性の向上を指向した製剤により吸収の効率化が期待される。従って吸入療法薬で持続化製剤を設計することは、広範に利用される有用な技術となり得る。

第四に、吸入剤は他の剤形でもいえることではあるが、当然のことながら使用が簡便である方が望ましい。特に喘息等の発作時には容易にかつ速やかに使用できることが望まれている。

次に物理化学的側面としては、第一に、製剤が液状であれ粉末状であれ製剤を構成する微粒子は均一であることが望ましい。品質規格上均一であることは当然であるが、気道内の到達性、沈着性についても均一な粒子であることは薬効を確実に発現する上で必要である。第二に、安定であることが望ましい。特に喘息、気管支炎等の

慢性疾患に使用される薬剤の場合は、室温保存可能な製剤が望まれている。第三に、製剤が効率よく工業生産可能でなければならぬ。従ってそれを可能とする方法で製造されねばならない。

さて、上記のような吸入剤に望まれる諸性質からみて前記の従来の吸入剤の各剤形を検討するとそれらは必ずしも全ての望まれる諸性質を満たすものではないことがわかる。

第一に、液剤はネブライザーの性能によっては $0.5\sim10\mu m$ の範囲の粒径の液滴を効率よく発生することができるが、ミストを発生するためにはネブライザーが必要であり、簡便に使用することは不可能であり持ち運びもできない。また添加物の選択が適切であれば刺激性が問題となることはないが、一方水溶液であるので標的部位での貯留性を期待することは難しい。なお、溶液状態で標的部位での貯留性を向上させる方法としてリポソーム製剤が提案されている（特開昭58-128318号公報）。しかし、一般にリポソームは不安定であり、長期間通常の温度、例えば室温で保存することは困難である。このように従来の液剤が必ずしも満足できるものではないことがわかる。

第二に、フロンを利用したエアゾール剤であるが、加工フロン中に分散させる薬物粒子を微粒化すれば $0.5\sim10\mu m$ の範囲の微粉体粒子を効率よく発生することができ、定量噴霧式吸入器（Metered Dose Inhaler）を使用すれば使用も簡便であり、刺激性の問題も少ない。また、均一性、安定性、生産性についても問題は少ないが、近年のフロンによる地球環境汚染問題からフロンの使用の抑制が求められている。このようにフロンを利用したエアゾール剤もまた必ずしも満足できるものではなく、特に環境問題からエアゾール剤の代替が強く求められている。

第三に、粉末剤であるが、本製剤は吸入剤としては比較的未開発

であったが、上記のフロン問題及び液剤にかわる簡便な投与法開発の必要性から急速に注目を集めている。従来からある粉剤の粉末には次の三種がある。

(1) 超微粒子の薬物粒子と乳糖等から選ばれる該薬物粒子より粒径の大きい賦形剤粒子とが均一に混合されており、該混合粒体が適当な容器から気道内に投与されると、賦形剤は口腔、咽頭あるいは喉頭に沈着するが超微粒子の薬物粒子のみ気管、気管支等の下気道にまで到達、沈着する粉剤。

(2) 超微粒子の薬物粒子どうしが柔らかく造粒されて比較的大きな粒径の粉剤となっているが、適当な容器から気道内に投与されると飛行中に該造粒粉剤が構成薬物超微粒子に解離され、生成した薬物超微粒子が気管、気管支等の下気道にまで到達、沈着する粉剤。

(3) 薬物超微粒子のみからなる粉剤で、適当な容器から気道内に投与されると該薬物超微粒子が気管、気管支等の下気道にまで到達、沈着する粉剤。

これら三種の粉剤各々については下記のような問題が未解決である。

先ず(1)、(3)については標的部位に沈着するのは薬物粒子のみであり、そこでの貯留性、薬物持続放出性は期待し難い。

また、(2)については(1)と同様に標的部位での貯留性、薬物持続放出性が期待し難い。加えて、薬物自身の物性によっては薬物超微粒子どうしを柔らかく造粒することができない、場合によって構成超微粒子への解離量が異なり標的到達量、沈着量が変化しうる、等があげられる。

従って、気管・気管支等の下気道への到達、沈着性が良好でかつ沈着部位での貯留性、薬物持続放出性に優れた粉末吸入剤が望まれている。

このような粉末吸入剤としては生分解性高分子であるポリ乳酸を用いたマイクロカプセルが提案されている（特開平3-17014号公報）。しかし、この方法ではマイクロカプセルからの薬物持続放出性は期待できるものの、マイクロカプセル自体に下気道粘膜への付着性、貯留性はほとんど期待できない。また超微粒子化が容易でなく $0.5\sim10\mu m$ の範囲内に粒径をそろえることがかなり困難であるため、生産性も低い。さらにマイクロカプセル化に使用する有機溶媒の除去が容易ではない等の欠点がある。

従って、気管、気管支等の下気道への到達、沈着性が良好で、かつ沈着部位での貯留性、薬物持続放出性に優れ、かつ生産性、安定性、安全性、均一性全てに優れた粉末吸入剤が望まれている。

なお、セルロース低級アルキルエーテル類と薬物とを含んでなる医薬品組成物については、本発明者らによる特公昭60-7965号公報に持続性鼻腔用製剤としての記載がある。本発明の特定のセルロース低級アルキルエーテル類と薬物とを含んでなる吸入用超微粒子粉体及びそれを含んでなる製剤と、該特許公告とは次の点ではっきりと区別されるべきである。

①該公告は鼻腔用製剤であるのに対し本発明は主に下気道に送達されうる吸入用製剤であり、両者の粒子の粒度分布は明確に区別される。

②該公告に該公告の組成物を更に超微粉化して吸入用に使用しうることを示唆する記述は全くない。

③本発明の主に下気道に送達されうる吸入用超微粒子は該公告に記載された鼻腔用組成物とは異なりセルロース低級アルキルエーテル類と薬物とを混合して組成物とする方法では製造することができない。混合する前にセルロース低級アルキルエーテルを吸入剤に適当な粒径にまで粉碎することすらできない。すなわち、一般的に吸

入薬の薬物粒子は、 $0.5\sim10\mu m$ 程度の粒度分布を有しており、これらは通常ジェットミルなどによる粉碎で製造される。しかしほセルロース低級アルキルエーテルは、少なくとも乾式粉碎では $10\mu m$ を下回るような微粒子を高収率で得ることが不可能である。また仮にセルロース低級アルキルエーテルの超微粒子が得られたとしても、その後薬物の超微粒子と混合して一体となって挙動するような適度な凝集微粒子を得ることも非常に困難である。しかし、本発明の吸入用超微粒子は噴霧乾燥することによってのみ製造することができる。

④また、特公昭60-7965号公報には約90重量%以上の粒子が $20\sim250\mu m$ の粒径をもつ鼻腔粘膜投与粉剤の薬物とともに粉剤を構成する基剤としてセルロース低級アルキルエーテル類があげられ、その例としてメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウムがあげられ、これらの中でもメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが匂い及び刺激性の点で好ましいことが記載されている。一方、本発明ではヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、80重量%以上が $0.5\sim10\mu m$ の粉剤を構成する成分として選択されたがその選択理由は上記鼻腔粘膜投与製剤の場合と全く異なる技術思想である。すなわち、前記の如く、吸入剤の最も重要な性質は粒子の大きさである。この点に関し驚くべきことに本発明のヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースが他のセルロース低級アルキルエーテル類とは異なることが次の2種の実験で明らかにされた（詳細は参考実験として後記）。

実験 1：吸入用微粒子の保存中の粒径安定性

本発明の方法に従って80重量%以上が $0.5\sim10\mu\text{m}$ にあるベクロメタゾンジプロピオネートとヒドロキシプロピルセルロースとからなる粉体(A)、同粒径のベクロメタゾンジプロピオネートとヒドロキシプロピルメチルセルロースとからなる粉体(B)、同粒径のベクロメタゾンジプロピオネートとメチルセルロースとからなる粉体(C)、同粒径のベクロメタゾンジプロピオネートとヒドロキシエチルセルロースとからなる粉体(D)、同粒径のベクロメタゾンジプロピオネートとカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウムとからなる粉体(E)、同粒径のベクロメタゾンジプロピオネートとカルボキシメチルセルロースナトリウムとからなる粉体(F)を噴霧乾燥法により製造した。

一方、特公昭60-7965号公報に従い90重量%以上が $20\sim250\mu\text{m}$ にあるベクロメタゾンジプロピオネートとヒドロキシプロピルセルロースとの混合粉体(G)、同粒径のベクロメタゾンジプロピオネートとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合粉体(H)、同粒径のベクロメタゾンジプロピオネートとメチルセルロースとの混合粉体(I)、同粒径のベクロメタゾンジプロピオネートとヒドロキシエチルセルロースとの混合粉体(J)、同粒径のベクロメタゾンジプロピオネートとカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウムとの混合粉体(K)、同粒径のベクロメタゾンジプロピオネートとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの混合粉体(L)を各成分を機械的に混合することにより製造した。

又、これら粉体(G)～(L)の組み合せで、噴霧乾燥法により90重量%以上が同じく $20\sim250\mu\text{m}$ に入るよう製造した粉体(G)～(L)に対応する粉体(M)～(R)を製造した。

これら(A)～(R)の粉体を $25^\circ\text{C}/50\%\text{R.H.}$ で48時間調湿し、

レーザー回折式粒度分布測定機で粒度を測定した後、25°C / 65% R.H. で 7 日間保存し、再び同じ方法で粒度を測定した。その結果、鼻腔内投与製剤に必要な粘度分布をもつ粉体 (G) ~ (L) 及び (M) ~ (R) には、そのセルロース低級アルキルエーテルの種類によらず保存後の粒径変化を認めなかった。一方、吸入剤に必要な粒度分布をもつ粉体 (A) ~ (F) では、本発明のヒドロキシプロピルセルロースの (A) とヒドロキシプロピルメチルセルロース (B) には保存後の粒径変化を認めなかつたが、その他のメチルセルロース (C)、ヒドロキシエチルセルロース (D)、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウム (E)、及びカルボキシメチルセルロースナトリウム (F) では、大粒子の存在が認められ、もとの粒子どうしの凝集塊の生成が推定された。

実験 2：吸入用微粒子の肺内沈着性

実験 1 に用いた吸入剤用粉体 (A) ~ (F) の、加湿下 (37°C / 98%) の粉体の肺内沈着性をカスケードインパクターで調べた所、本発明のヒドロキシプロピルセルロースを含んでなる粉体 (A)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含んでなる粉体 (B) についてはヒトに実際投与した時に十分量が気管、一次気管支及びそれより末梢の肺部へ沈着すると推定される平均空力学的半径を示したが、その他のセルロース低級アルキルエーテル類を含んでなる粉体 (C) ~ (F) では喉頭までに沈着してしまうと推定される平均空力学的半径を示し、標的部位の気管、一次気管支及びそれより末梢の肺部への沈着は不可能であることが推定された。

実験 1 及び 2 で示されたヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、その他のセルロース低級アルキルエーテル類との著しい差の原因は明らかではないが、セルロース低級アルキルエーテル類の吸湿性（平衡水分）に関係があると推定

される。ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウムよりも低吸湿性であることは既に知られている。しかしこの吸湿性の差が、これらを含む粒子の凝集あるいは粒径の成長について、鼻腔用製剤に要求される粒径ではほとんど認められなかったのに対し、吸入剤に要求される微小の粒径でこれらの実験で示されたようにかくも顕著であったことは、当該業者の類推を越えたものであった。

これら2実験により、セルロース低級アルキルエーテル類の中から本発明のヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとが発見された技術思想と、同じくセルロース低級アルキルエーテルの中からヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースが特に好ましいと選択された技術思想とは全く異なることがわかる。又更に本発明の選択にかかる技術思想は吸入剤技術の本質であり、本発明の新規性・進歩性を明らかに示すものである。

以上の記載により本発明が特公昭60-7965号に開示された鼻腔用組成物とは全く異なるものであることが理解されよう。

一方、噴霧乾燥によりセルロース低級アルキルエーテル類と薬物とを含んでなる医薬品組成物を製造することは既知である。例えばヒドロキシプロピルセルロースは、噴霧乾燥により薬物粒子の表面に被覆され、薬物自身の味のマスキングや薬物の溶出の制御に使用されている。また、M.Vidgrenらは、噴霧乾燥法によってクロモグリク酸2ナトリウム塩若しくはベクロメサゾンジプロピオネートとポリアクリル酸及び／又はカルボキシメチルセルロースNaからなる直径約3～10 μm の微粒子を得、かかる微粒子が薬物の徐放性と粘

膜付着性を有すること等を報告している (Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (5), 581-597, 1992, 又は 6th International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris 2 ~ 4 June 1992)。しかし、従来、噴霧乾燥によって特定のセルロース低級アルキルエーテル類と薬物からなる本発明のような粒度分布をもつ超微粒子の製造については報告されておらず、まして本発明の超微粒子を主に下気道にまで送達されうる吸入剤に使用することは示唆すらされていなかった。

発明の開示

本発明に従えば、ヒドロキシプロピルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースと薬物とを含んでなる粉体であって、該粉体の80重量%以上が 0.5~10 μm の範囲の粒子径を有する吸入用超微粒子粉体が提供される。

上記の如く、本発明者らによるヒドロキシプロピルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースと薬物とを含んでなる、80重量%以上が 0.5~10 μm の範囲の粒子径を有する吸入用超微粒子粉体は従来の技術思想からは全く類推さえもされない新規な技術概念であることが理解されよう。

本発明者らは上記の課題について鋭意研究した結果、ヒドロキシプロピルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースと薬物とを含んでなる80重量%以上が 0.5~10 μm の範囲の粒子径を有する吸入用超微粒子粉体を吸入剤として使用すると、気管、気管支等の下気道への到達、沈着性が良好で、かつ沈着部位での薬物の貯留性、薬物持続放出性に優れ、かつ生産性、安定性、安全性、均一性に優れた粉末吸入剤となりうることを知見し本発明に到達した。

また、本発明に従えば本発明は上記ヒドロキシプロピルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースと薬物とを含んでなる粉体であって、該粉体の80重量%以上が0.5～10μmの範囲の粒子径を有する吸入用超微粒子粉体の噴霧乾燥法による製造法が提供される。

さらに、本発明はかかる吸入用超微粒子粉体を含んでなる吸入用粉末製剤である。かかる本発明の吸入用超微粒子粉体は、その粒子径が特定の数値範囲内にあるため、主に下気道にまで送達され得るという特徴を有する。

図面の簡単な説明

以下、添付図面を参照しながら、本発明を更に説明する。

図1は、実施例1における本発明の吸入用超微粒子粉体(BDP:HPC=1:4)の粒度分布を示す。図中、△-△は分布密度を示し、▲-▲はふるい下累積分布を示す。

図2(A)は、実施例1における本発明の方法で得られた吸入用超微粒子粉体(BDP:HPC=1:4)のX線回折を示す。また、図2(B)は乳鉢混合法で得られた粉体(BDP:HPC=1:4)のX線回折を示す。

図3は実施例5におけるモルモットを用いた本発明の吸入用超微粒子粉体の評価方法を示す図面である。

図4は実施例3におけるヒドロキシプロピルセルロース及びフルオレセインの混合超微粉体の気道及び肺残存度を示す。

図5は実施例6における¹⁴C標識化ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの超微粉体のin vivo気道クリアランス評価方法を示す図面である。

発明を実施するための最良の形態

本発明に従えば、セルロース低級アルキルエーテル類のなかで、ヒドロキシプロピルセルロース及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが粉末吸入剤として用いられる。これは、ヒドロキシプロピルセルロース及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースは、他のセルロース低級アルキルエーテル類に比べて吸湿性が低いため、保存安定性や気道の到達効率に優れ、又、水溶性であるため気道に沈着後、粘膜上で水分を吸収し適度の接着性と流動性を与えて薬物を徐放化し、その後気道をおおう液層中に溶解して粘液線毛輸送によりクリアランスされ排除されるからである。更に、ヒドロキシプロピルセルロースは低級アルコールに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースはエタノール・ジクロロメタン混液に溶解するため、例えば水に難溶性のステロイドなどより多くの薬物との混合物が調製可能である。このような理由により、本発明においてヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースを薬物徐放化の吸入用基剤の好ましいものとして挙げることができる。

また、本発明に用いられる薬物としては、例えば喘息などの胸部疾患の治療に局所療法的に用いられる薬物、ペプチド・タンパクを始め低分子有機合成化合物も含めて消化管での不安定性のために経口投与に適さない薬物；吸入投与によって経口投与よりも速効性や吸收性の改善が認められる薬物、及び粘膜型局所免疫の誘起を指向したワクチンをあげることができる。

かかる薬物としては、具体的にはベクロメタゾンジプロピオネート、トリアムシノロンアセトニド、フルニソリドなどのステロイド；クロモグリク酸2ナトリウムなどの抗アレルギー薬；SLPIなどのエラスターーゼ阻害薬；ゲンタマイシン、カナマイシン、カルベニシリ

ン、アンホテリシンB、リバビリン、ペニタミジンなどの感染症化学療法薬；リン酸コデインなどの鎮咳薬；硫酸サルブタモールなどの気管支拡張薬；5-フルオロウラシルなどの抗悪性腫瘍薬；インシュリン、カルシトニン、SLPIなどの生理活性ペプチド・タンパク；酒石酸エルゴタミンなどの偏頭痛薬；インフルエンザウイルスなど粘膜上の局所免疫が感染・発症予防に有効なワクチン；その他循環器官用薬などがあげられる。

これらの薬物は1種又は配合禁忌でない場合には2種以上を混合して用いることができる。

これらの薬物のうち、特にベクロメタゾンジプロピオネートなどのステロイドとクロモゲリク酸2ナトリウムなどの抗アレルギー薬は、本発明の超微粒子粉体を含んでなる吸入用粉末製剤により有効性の向上がはかられる。

本発明の吸入用超微粒子粉体の1粒子中に占める前記セルロース低級アルキルエーテル類の重量%は好ましくは5.0～99.8%であり、より好ましくは20.0～99.0%である。

また、本発明の吸入用超微粒子粉体1粒子中に占める薬物の重量%は好ましくは0.2～95.0%であり、より好ましくは1.0～80.0%である。

本発明の吸入用超微粒子粉体の粒度は、その粉体の80%以上が0.5～10 μm の範囲にある。

本発明の吸入用超微粒子粉体は特定のセルロース低級アルキルエーテル類と薬物とを含んでなり、該粉体の80重量%以上が0.5～10 μm の範囲の粒子径を有する吸入用超微粒子粉体は噴霧乾燥法によって製造される。

本発明の噴霧乾燥法とは、本発明の特定のセルロース低級アルキルエーテル類と薬物とをともに溶媒に溶解あるいは、超微粉碎され

た薬物を前記セルロース低級アルキルエーテル類を含む液に懸濁化した後、この溶液、あるいは懸濁液の従来公知の方法で噴霧乾燥する方法をいう。例えば、前記セルロース低級アルキルエーテル類を水あるいはアルコール類等の本発明のセルロース低級アルキルエーテル類を溶解する溶媒に溶解した液に、さらに薬物を溶解又は超微粉碎後懸濁化させて得られる試料液を、ノズル方式の装置で噴霧乾燥することにより本発明の吸入用超微粒子粉体が得られる。噴霧乾燥機の噴霧圧、ノズル口径及び、試料溶液の濃度を調節することにより、目的とする $0.5\text{~}10\mu\text{m}$ の粒度分布を有する本発明のセルロース低級アルキルエーテル類と薬物の吸入用超微粒子粉体を高収率で得ることができる。また $10\mu\text{m}$ を超える粒子の割合が多い場合、粒子に働く慣性力又は重力の差にもとづく空気分級機により $10\mu\text{m}$ を超える粒子を除去する必要がある。

本発明のセルロース低級アルキルエーテル類と薬物の吸入用超微粒子粉体は、ヒトの下気道に到達・沈着するのに適するよう少なくとも約80%以上が $0.5\text{~}10\mu\text{m}$ の粒度分布を有するように調整されなければならない。これによって吸気やガス等の推進剤で効率よくミスト化されて吸入投与されることができる。

本発明の吸入用超微粒子粉体は、薬学的に許容しうる巨視的な混合均一性を有する必要がある。すなわち任意に取り出した粉体は常に均一な薬物濃度になることが必要である。また、本発明の吸入用超微粒子粉体は、微視的にも薬学的に許容しうる均一な混合状態にあり、ヒトの呼吸器官に到達・沈着する画分の組成比が、吸入用超微粒子粉体全体の組成比と一致する必要がある。本発明の吸入用超微粒子粉体は、微視的に均一な混合状態になければならないが、薬物は非晶質状態で完全にセルロース低級アルキルエーテル類に混合していても良いし、微結晶状態でセルロース低級アルキルエーテル

類中に分散していても良いし、あるいはその中間状態であっても良い。

本発明の吸入用超微粒子粉体は、特定のセルロース低級アルキルエーテル類と薬物からなるが、必要に応じてステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、大豆レシチンなどの界面活性剤また帯電防止剤、安定化剤、矯臭剤などを予め噴霧乾燥の試料液に加えることにより、その性質の改善をはかることができる。

本発明の吸入用超微粒子粉体は、単独又は他の添加物例えは分散補助機能及び／又は希釈機能を有した担体等との混合物、あるいはガス等の推進剤で気中分散され、吸入用粉末製剤として使用することができる。

本発明の吸入用超微粒子粉体が単独で吸入用粉末製剤として使用される場合、一回使用量がカプセルなどに充填され使用時に中身を取り出される形態でも良く、使用時に貯蔵槽から一回量が分注されるマルチドーズの形態でも良い。いずれも吸気によって超微粒子粉体が気中分散される粉末吸入器具により投与されることができる。

本発明の超微粒子粉体は、カプセルや吸入器具への付着と微粒子粉体同士の凝集の防止のため（分散補助機能）、また超微粒子粉体が微量でカプセル充填などの過程で重量偏差が大きくなるのを抑えるため（希釈機能）に、乳糖、デキストラン、マニトール、麦芽糖などの担体を用いることができる。担体粒子は30～150 μm の大きさが好ましく、超微粒子粉体との混合比率は薬物の必要量によって決定される。超微粒子粉体と担体との混合は容器回転式や機械攪拌式の混合機によって行うことができる。その他分散性の向上や容器付着性改善のため滑沢剤などを混合することができる。このようにして得られた吸入用粉末製剤は、一回の使用量がカプセルなどに分注されているかあるいは使用ごとに一回量が分注される方式で、吸

気によって気中分散される粉末吸入器具で投与されることができる。

本発明の吸入用超微粒子粉体は、大豆レシチン、トリオレイン酸ソルビタンなどの界面活性剤を適量混合し、フロンなどのエアロゾル用噴射剤に懸濁することによっても気中分散させることができる。

産業上の利用可能性

かくして、本発明により気管、気管支等の下気道への到着性が良好で、かつ沈着部位での貯留性、薬物持続放出性に優れ、かつ生産性、安定性、安全性、均一性に優れた粉末吸入剤が提供され、その意義は大きい。

実施例

以下、実施例によって本発明を詳述するが、実施例は本発明を説明するために記載するものであって、本発明を限定するものではない。

実施例 1

本実施例は、本発明の噴霧乾燥法によって製造したヒドロキシプロピルセルロース(HPC)とベクロメタゾンジプロピオネート(BDP)の混合超微粉体の製造とその諸性質の評価を実施したものである。

ベクロメタゾンジプロピオネートの組成比が約80%以下で、固体物(溶質)全体の濃度が約2~5(重量/体積)%となるようにヒドロキシプロピルセルロースとベクロメタゾンジプロピオネートをエタノールに溶解し、2流体ノズル噴霧方式の噴霧乾燥器(ヤマト科学; GS-31)で噴霧乾燥した。およそ45~80%の収率で回収された粉体は、仕込値とよく一致した組成比を示した。無作為抽出n=30で組成の均一性を調べたところ、CV値が3.1%とほぼ均一に混合した粉体であった。電子顕微鏡での観察結果では、粒子径はレーザ

一回折測定の結果とよく一致しており、形状はベクロメタゾンジプロピオネート含量が高いと球状に近く、低くなるにつれしわが多く萎んだ状態になった。そのうちの代表例として BDP含量20%の粉体をレーザー回折式粒度分布測定機 (JEOL/SYMPATEC; HEROS & RODOS) で粒度分布を測定し、その結果を図1に示した。図1から少なくとも80%以上が 0.5~10 μm の粒度分布を示すことが明らかである。

またX線回折を実施してその結果を図2に示した。混合粉体中で BDPは非晶質で存在し均一な粉体が得られていることがわかった(図2 (A))。参考のため、BDPとHPCを乳鉢混合して得られた粉体のX線回折を実施した結果を図2 (B)に示した。図2 (B)から、この場合は BDPが結晶状態であることが判る。

実施例2

本実施例は、噴霧乾燥によるヒドロキシプロピルセルロースとクロモグリク酸2ナトリウムの混合超微粉体の製造とその諸性質の評価を実施したものである。

ヒドロキシプロピルセルロースとクロモグリク酸2ナトリウムを水に溶解したものを実施例1と同様に噴霧乾燥した。得られた混合粉体の粒度分布は約80%が 0.5~10 μm の範囲にあった。

実施例3

本実施例は、噴霧乾燥法によって製造したヒドロキシプロピルメチルセルロースとベクロメタゾンジプロピオネートの混合超微粉体の製造とその諸性質の評価を実施したものである。

ベクロメタゾンジプロピオネートの組成比が約80%以下で、固体物(溶質)全体の濃度が約 0.5~2 (重量/体積)%となるようにヒドロキシプロピルメチルセルロースとベクロメタゾンジプロピオネートをエタノール/ジクロロメタンが体積比1/1の混液に溶解し噴霧乾燥した。およそ50~70%の収率で回収された粉体は、仕込

値とよく一致した組成比を示し、ほぼ均一に混合した粉体であった。レーザー回折式粒度分布測定機で測定した粒度分布は少なくとも80%以上が $0.5\sim10\mu\text{m}$ であった。

実施例4

本実施例は、本発明の噴霧乾燥法によって製造したヒドロキシプロピルセルロースとベクロメタゾンジプロピオネートの混合超微粉体の臨床投与法の構築とその有効用量（気道患部沈着量）の評価を実施したものである。

ベクロメタゾンジプロピオネートの組成比が20%で、固体物（溶質）全体の濃度が1.25（重量／体積）%となるようにヒドロキシプロピルセルロースとベクロメタゾンジプロピオネートをエタノールに溶解し、噴霧乾燥して平均径（50%ふるい下累積径） $1.8\mu\text{m}$ 、幾何標準偏差 2.3の混合超微粉体を得た。この粉体を9倍重量の吸入剤用乳糖(DMV社；Pharmatose 325M)とV型混合機で均一に混合し吸入用粉末製剤を得た。

得られた吸入用粉末製剤を5mg（ベクロメタゾンジプロピオネート $100\mu\text{g}$ 含有）ずつ3号のゼラチンカプセルに充填し、吸気によりこの製剤を発生させる吸入器具に装填した。この吸入器具は吸入前に、カプセルの両頂部に1ヶ所ずつ針で穴を開け、吸入時にはカプセルに適度な振動を与えて内包された製剤を効率よく放出、霧化せるものである。この吸入器具を上気道をモデル化したインダクションポートを介してカスケードインパクター（アンダーセンサンマー）に装着し、 $56.6\text{l}/\text{min}$ の空気量で吸引して製剤の霧化評価を行った。その結果下気道への沈着が12%、口腔から上気道への沈着が44%となり、市販の粉末吸入剤と同等の有効用量を示した。

実施例5

本実施例は、噴霧乾燥によって製造したヒドロキシプロピルセル

ロースと蛍光色素フルオレセインの混合超微粉体の *in vivo* 粒子沈着分布及び薬物気道滞留性をモルモットを用いて評価したものである。

フルオレセインの組成比が20%で、固体物（溶質）全体の濃度が1.25（重量／体積）%となるようにヒドロキシプロピルセルロースとフルオレセインをエタノールに溶解し噴霧乾燥して均一に混合した超微粉体を得た。

この混合超微粉体をダストフィーダーDF-3（柴田科学）に 160 ℥ のエアチャンバーを接続した装置で定常的にエアロゾル化した。エアロゾル濃度及び空気力学的粒度分布はエアチャンバーにレーザー粉塵計とカスケードインパクターを配管して測定した（図3）。この時、エアロゾル濃度は経時に安定しており、その空気力学的平均径は $1.8 \mu\text{m}$ 、幾何標準偏差は 2.1 であった。

モルモット（ハートレー系；雄；6週令）は麻酔下気管カニューレを装着し、上記エアチャンバーから導管したレスピレーターにより、1日換気量 2.5 m^3 、換気回数80回／分で粉体エアロゾルを暴露させた（図3）。この時、暴露直後のフルオレセインの気道沈着分布は、気管から2次気管支に40%、2次気管支より末梢の気道及び肺に60%となり、良好な粒子到達度を示した。又、暴露後1時間のフルオレセインの気道及び肺残存度は、図4に示すように、対照で、上記混合超微粉体と同等の空気力学的粒度分布と気道沈着分布を示すフルオレセイン結晶微粉に比べ有意に高く、滞留性が認められた。

実施例 6

本実施例は、噴霧乾燥により製造した ^{14}C 標識化ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの超微粉体の *in vivo* 気道クリアランスを評価したものである。

¹⁴C 標識化したヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースはエーテル化剤に¹⁴C-プロピレンオキサイドを使用して合成した。¹⁴C-ヒドロキシプロピルセルロースは 1.25 (重量／体積) % となるようにエタノールに、¹⁴C-ヒドロキシプロピルメチルセルロースは 1.00 (重量／体積) % となるように体積比 1 / 1 のエタノール／ジクロロメタン混液に溶解し噴霧乾燥して超微粉体を得た。

この¹⁴C 標識化超微粉体を図 5 に示す暴露システムで 200 μg / kg / 日の用量をハートレー系雄モルモット (6 週令) に 7 日間反復吸入投与し、投与終了後 96 時間の肺残存度及びフン中排泄量を測定したところ、肺には放射能活性は検出されず、フン中に投与した放射能量の 93% 以上の排泄が確認された。この結果より吸入投与で気道及び肺に沈着したヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースは粘液線毛輸送系で排除され、肺での吸収、体液への移行をともなわず、やがて嚥下されたと考えられる。

実施例 7 (実施例 1, 7 の粒径安定性を示す参考実験 1)

実施例 1 で得たヒドロキシプロピルセルロースとベクロメタゾンジプロピオネートとからなる微粒子と同様に、噴霧乾燥器 (ヤマト科学 : GS-31) により、下記のセルロース低級アルキルエーテル類とベクロメタゾンジプロピオネートとからなる微粒子を製造した。

番号	セルロース低級アルキルエーテル類
実施例 1	ヒドロキシプロピルセルロース
実施例 7	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
対照例 1	メチルセルロース
" 2	ヒドロキシエチルセルロース
" 3	カルボキシメチルセルロースナトリウム
" 4	カルボキシメチルヒドロキシ エチルセルロースナトリウム

実施例 7 ではヒドロキシプロピルメチルセルロースとベクロメタゾンジプロピオネートとをエタノール／ジクロルメタン混液に溶解し、この溶液を噴霧乾燥器で噴霧し製造した。又、対照例 1～4 では $0.5 \mu\text{m}$ 程度に超微粒化したベクロメタゾンジプロピオネートをセルロース低級アルキルエーテル類の水溶液に分散し、この分散液を噴霧乾燥器で噴霧し、微粒子化した。実施例 1、実施例 7、対照例 1～4 の粉体を $25^\circ\text{C} / 50\% \text{R.H.}$ で 48 時間保存後粒度分布をレーザー回折式粒度分布測定機で測定し、80重量%以上が $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ に入ることを確認した。これらの粉体を $25^\circ\text{C} / 65\% \text{R.H.}$ で 7 日間保存後再び粒度分布を測定した結果、実施例 1、7 では変化は認められなかったが、対照例 1～4 では何れも、 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ の範囲に入る粒子は 50重量%以下に減少し、 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ の範囲の粒子が有意に増加した。

一方、 $20 \sim 50 \mu\text{m}$ のベクロメタゾンジプロピオネートと $20 \sim 250 \mu\text{m}$ の粒径をもつヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウム各々とを機械的に混合して製造した 90重量%以上が $20 \sim 250 \mu\text{m}$ にある参考例 1、2、3、

4, 5, 6 及び、実施例 1, 7、対照例 1～4 と同じ原料で、同じ噴霧乾燥器で操作条件を変更して粒度分布が、90重量%以上が20～250 μm にある参考例 7, 8, 9, 10, 11, 12について同じ条件下で保存したが、保存前後で粒径の変化は認められなかった。これらの実験から加湿下の保存において、鼻腔内投与剤に適した粒径をもつ粉剤についてはそれを構成するセルロース低級アルキルエーテル類の種類によらず粒径の変化は認められないが、吸入剤に適した粒径をもつ粉剤についてはそれを構成するセルロース低級アルキルエーテル類の中でもヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースに限り粒径の変化がないことが示された。

参考実験 2

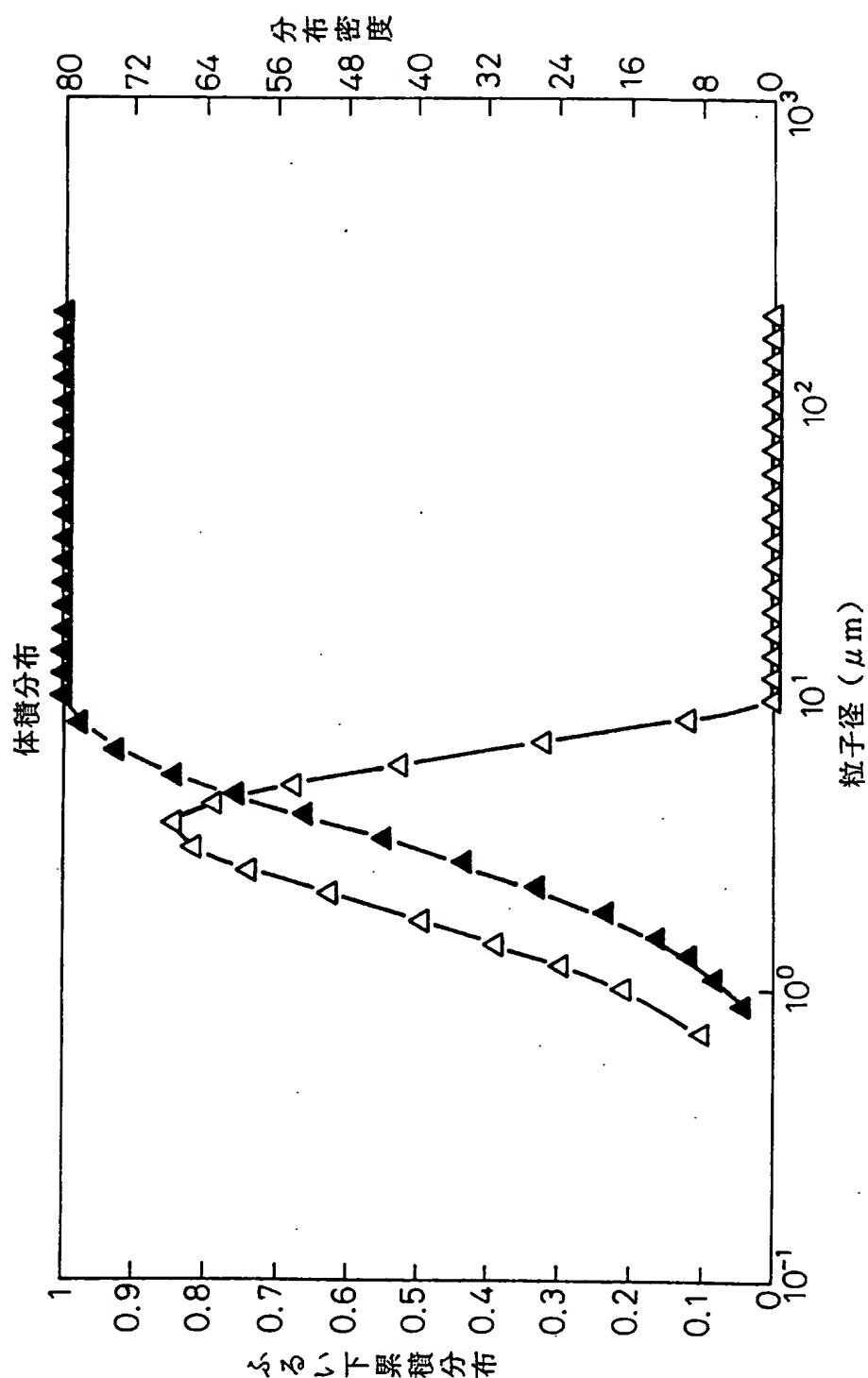
ヒトの気道内を模した条件下でカスケードインパクターによる空力学的粒度分布測定を行うためカスケードインパクターによる測定系を37°C / 93% R.H. の恒温恒湿機内に設置した。カスケードインパクターにはインダクションポートを介して吸気によりゼラチンカプセル内に充てんされた粉末からエアロゾルを発生させるための吸入器具をとりつけた。実施例 1 及び参考実験 1 の項に記載した実施例 7、対照例 1～4 の粉体と同様に噴霧乾燥により同じ粒度分布の粉体を製造したが、所定量のベクロメタゾンジプロピオネートの一部をフルオレセインに置換した。こうして調製した粉体（参考例 7, 8, 9, 10, 11, 12）を 3 号ゼラチンカプセルに 5 mg ずつ充てんし、密封容器に収納した後、恒温恒湿機内に入れた。恒温恒湿機外からゴム手袋で恒温恒湿機内の密封容器を開け中から参考例が充てんされたゼラチンカプセルを吸入器具にとりつけ、カプセルに穴を開けた後、カスケードインパクターのポンプを作動させた。次いでカスケードインパクターを恒温恒湿機から出し、各プレート上のフルオレセインをHPLCで定量し、空力学的粒子径を算出した。平均空力学

的粒子径は参考例7で $2.3\mu m$ 、参考例8で $2.4\mu m$ 、参考例9で $6.8\mu m$ 、参考例10で $5.9\mu m$ 、参考例11で $7.4\mu m$ 、参考例12で $7.3\mu m$ であった。参考例7及び8の平均空力学的粒子径では二次気管支まで沈着するのに対し参考例9～12の平均空力学的粒子径では喉頭付近で沈着することが知られており、本発明のヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる微粒子の肺への沈着性が良好であることが示されている。

請求の範囲

1. ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースから選ばれた少なくとも1種のセルロース低級アルキルエーテルと薬物とを含んでなる粉体であって、該粉体の80重量%以上が0.5~10μmの範囲の粒子径を有する吸入用超微粒子粉体。
2. 該吸入用超微粒子粉体の1粒子中に占める該セルロース低級アルキルエーテル類の重量%が5.0~99.8%であり、該薬物の重量%が0.2~95.0%である請求の範囲第1項に記載の吸入用超微粒子粉体。
3. 該吸入用超微粒子粉体の1粒子中に、該薬物が均一に分散している請求の範囲第1項又は第2項に記載の吸入用超微粒子粉体。
4. 該薬物が、ステロイド、抗アレルギー薬、気管支拡張薬、感染症化学療法薬、鎮咳薬、エラスター阻害剤、抗悪性腫瘍薬、心臓血管薬、生理活性ペプチド・タンパク及びワクチンからなる群より選択されることを特徴とする請求の範囲第1項~第3項のいずれか1項に記載の吸入用超微粒子粉体。
5. 請求の範囲第1項に記載の吸入用超微粒子粉体を噴霧乾燥法により製造する方法。
6. 請求の範囲第1項に記載の吸入用超微粒子粉体を含んでなる吸入用粉末製剤。
7. 請求の範囲第1項に記載の超微粒子粉体と、該吸入用超微粒子粉体の分散補助剤及び/又は希釈剤とを含んでなる請求の範囲第6項に記載の吸入用粉末製剤。

Fig. 1



B D P : H P C (1 : 4) 噴霧乾燥混合粉体

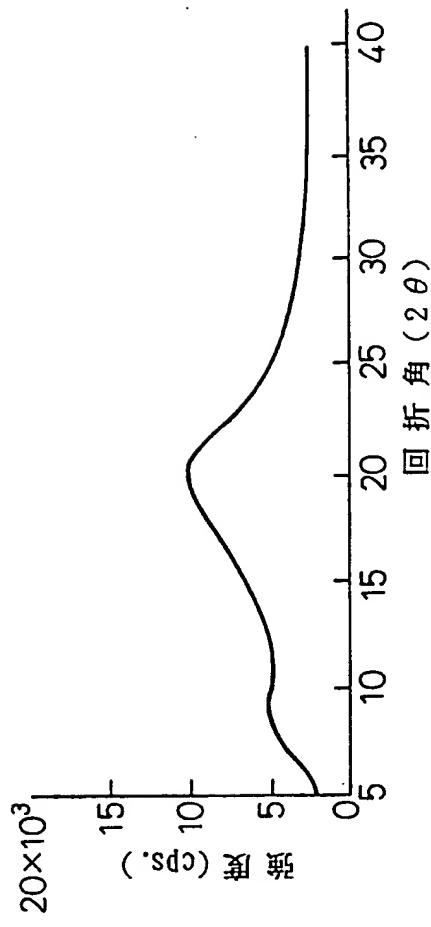


Fig. 2(A)

B D P : H P C (1 : 4) 乳鉢混合粉体

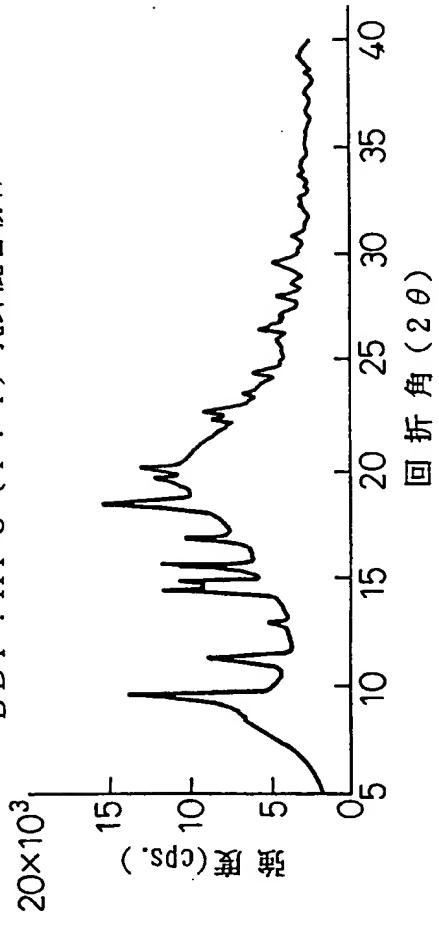


Fig. 2(B)

Fig.3

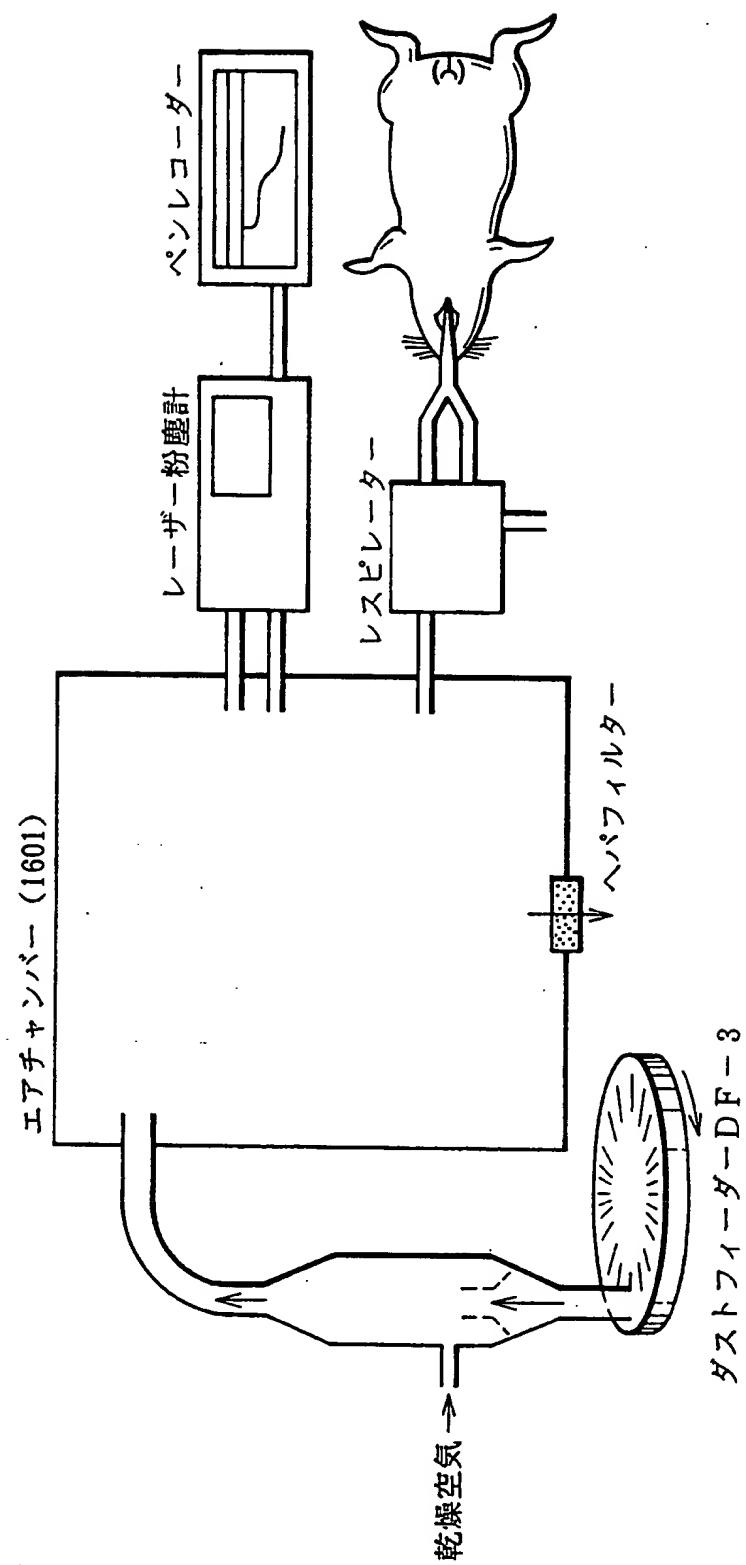


Fig.4

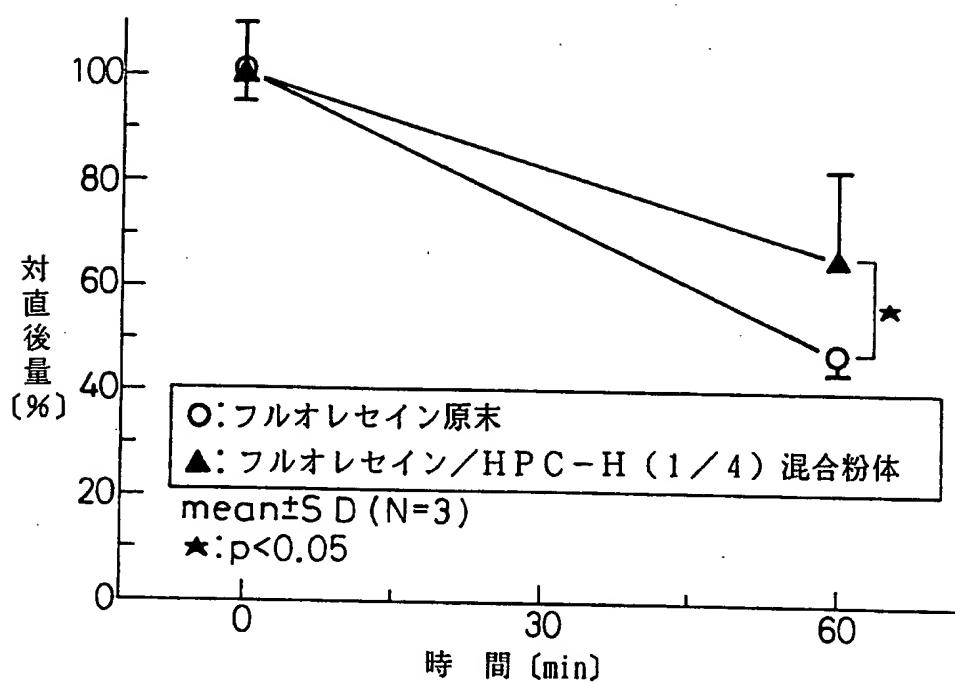
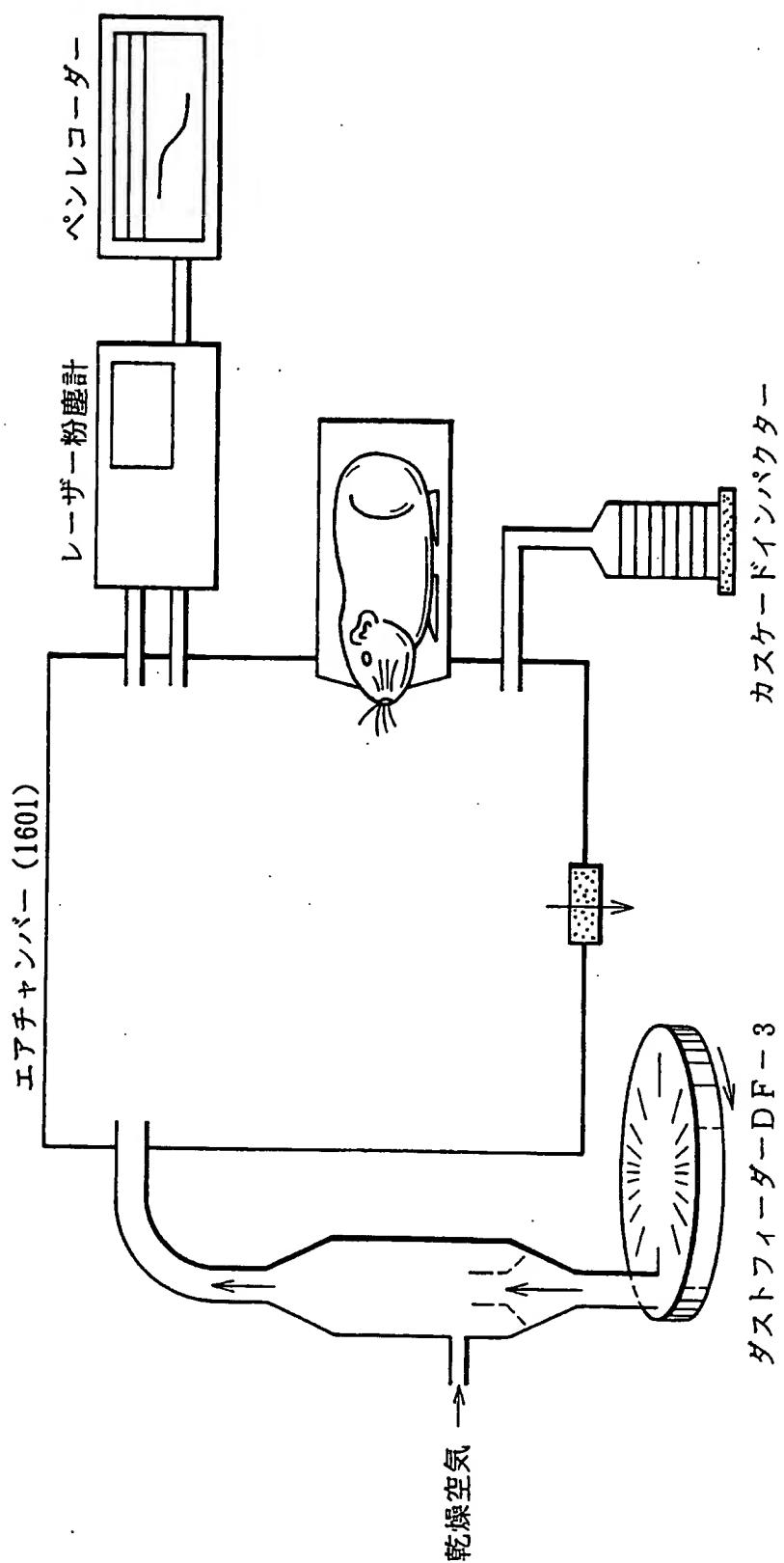


Fig.5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00786

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K9/72, 9/14, A61K47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ A61K9/72, 9/12, 9/14, A61K47/36-38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926 - 1992
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971 - 1992

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 56-20509 (Teijin Ltd.), February 26, 1981 (26. 02. 81), & EP, A2, 23359 & US, A, 4294829	1-7
A	JP, A, 57-32215 (Teijin Ltd.), February 20, 1982 (20. 02. 82), (Family: none)	1-7
A	WO, A1, 91/11179 (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION), August 8, 1991 (08. 08. 91), & GB, A1, 2240337 & EP, A1, 464171 & JP, A, 4-504427	1-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search August 16, 1993 (16. 08. 93)	Date of mailing of the international search report September 7, 1993 (07. 09. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93/00786

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁵ A61K9/72, 9/14, A61K47/38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁵ A61K9/72, 9/12, 9/14, A61K47/36-38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国实用新案公報 1926-1992年

日本国公開实用新案公報 1971-1992年

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 56-20509 (帝人株式会社) 26. 2月. 1981 (26. 02. 81) & EP, A2, 23359&US, A, 4294829	1-7
A	JP, A, 57-32215 (帝人株式会社) 20. 2月. 1982 (20. 02. 82) (ファミリーなし)	1-7
A	WO, A1, 91/11179 (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION)	1-7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に旨及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の
 後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
 性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 08. 93

国際調査報告の発送日

07.09.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

後藤圭次

4 C 7 3 2 9

④ 3454

電話番号 03-3581-1101 内線

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	8. 8月. 1991 (08. 08. 91) &GB, A1, 2240337&EP, A1, 464171 &JP, A, 4-504427	